

Dr. Frecska Ede<sup>1</sup> ■ Dr. Szabó Attila<sup>2</sup>

# Az endohallucinogén dimetil-triptamin lehetséges szerepe a szövetek regenerációjában

Az N,N-dimetiltriptamin (DMT) növényi eredetű szerotoninerg hallucinogén. A DMT-vel kapcsolatos eddigi kísérletek a pszichotróp/pszichedelikus hatásra fókuszáltak. Egy új felfedezés, miszerint a DMT a szigma<sub>1</sub>-receptor endogén ligandja, fényt vethet a szer egyéb biológiai funkcióira. A tanulmányban áttekintjük a szigma<sub>1</sub>-receptor ligandjainak a celluláris energetikára gyakorolt hatását, a szerotoninerg szerek immunregulációs vonatkozásait és a DMT-szintézis összefüggését a karcinogenezissel. Következtetésünk: a DMT univerzális szerepei bír a sejtvédelmi mechanizmusok aktiválásában. Bizonyítékok sorát nyújtjuk arra, hogy a DMT – a drogabúzus félreértett tárgya – jövőbeli terápiák ígéretes forrása.

**KULCSSZAVAK:** DMT, IMMUNREGULÁCIÓ, KARCINOGENEZIS, N,N-DIMETILTRIPTAMIN, OXIDATÍV STRESSZ, SZIGMA-RECEPTOROK

**A**z N,N-dimetiltriptamin (DMT) természetesen előforduló metilált indolalkilamin, mely erős pszichotróp tulajdonságokkal rendelkezik. Ez az indol alkaloid széles körben elterjedt a természetben, és nagy mennyiségben található olyan növényekben, mint pl. a *Diplopteris cabrerana* és a *Psychotria viridis*, amelyeket bizonyos kultúrkörökben szakrális, pszichoaktív főzetek (yajé, ayahuasca) elkészítéséhez használnak.<sup>1</sup> A DMT – a növényvilágban való elterjedtsége mellett – kimutatható állati szövetekben is, ahol endogén „nyom-aminként” (trace amine) tartják számon.<sup>2</sup> A nyom-aminok (pl. oktopamin, fenil-etilamin, tiramin, triptamin és származékai) általában alacsony koncentrációban fordulnak elő a szervezetben, és nagy mennyiségben csak speciális szöveti környezetben vagy különleges helyzetekben találhatók meg, pl. katabolikus mechanizmusok gátlásakor<sup>3</sup> vagy stresszválasz következményeként.<sup>4</sup>



Dr. Frecska Ede

A DMT széles körű természetbeli elterjedtségének jelentősége, valamint egzakt biológiai szerepe tisztázatlan.

## A DMT szintézise és szöveti megoszlása

Szerkezetét tekintve a DMT rokonvegyülete olyan anyagoknak, mint a szerotonin neurotranszmitter,

a melatonin hormon vagy más pszichedelikus triptaminok, pl. a bufotenin és a pszilocin. Bioszintézise egy esszenciális aminosav, a triptofán dekarboxilációjával kezdődik, e folyamat terméke a triptamin. Ezt egy transzmetilációs lépés követi, melyet az indoletilamin-N-metiltranszferáz (INMT) enzim katalizál. Az *in vivo* enzimatis aktivitás endogén inhibitorok által szabályozott folyamat.<sup>5</sup> Az INMT számos szövetben exprimálódik, legnagyobb mennyiségben a tüdőben, a pajzsmirigyben és a mellékvesében fordul elő.<sup>6</sup> Közepes INMT-szinteket mutattak ki továbbá placentában, vázizomban, szívizomban, vékonybélben, gyomorban, hasnyálmirigyben, nyirokcsomókban.<sup>6</sup> Koncentráltabb formában van jelen INMT a gerincvelő elülső szarvában.<sup>7</sup>

Míthogy az INMT többnyire a perifériás szövetekben van jelen, fő életani funkciója feltehetően perifériális, és amennyiben neurális, annyiban nem közvetlenül az.<sup>8</sup> Bár az INMT – a tobozmirigy kivételével<sup>9</sup> – nem fordul elő jelentős mennyiségben az agyszövetben; a DMT vér-agy gáton át történő aktív transzportja<sup>10</sup> alapján feltételezhető, hogy a perifériás szintézisnek lehet központi idegrendszeri funkciója. A DMT-t aktív agyi transzportja élesen megkülönbözteti a legtöbb neurotranszmittertől, amelyek nem jutnak át számottevő mennyiségben a vér-agy gáton, és nem fejtenek ki központi idegrendszeri hatást nagy távolságból. Az INMT-t exprimáló szövetek gyakran a DMT

lebontását katalizáló enzimeket is tartalmaznak, így az intracellulárisan létrehozott DMT-nek csak töredéke jut a vérbe, emiatt inkonzisztens módon detektálható a DMT a plazmában vagy az eredeti szövetminőségben.<sup>8</sup> Felmerül a kérdés: hogyan képes a periférián szintetizált DMT akkora mennyiségben elérni az agyat, hogy az elegendő legyen szignifikáns központi idegrendszeri hatás kifejtéséhez?

Így korábbi tanulmányokra és néhány mostani kutatás eredményeire alapozott háromlépéses transzport modell képes leírni a DMT neuronokban történő nagy koncentrációjú akkumulációját. Az első lépés a vérgát endotél membránján való átjutás, melyet korábbi – a DMT és más triptaminok perifériás bevitelt követő agyi felhalmozódásával kapcsolatos – leírások támasztanak alá.<sup>11</sup> A második lépés a neuronális felvétel a szerotonin-transzporter részvételével. Ezt követi egy harmadik lépés, mely lényegében a DMT facilitált szekvesztrációja a neuron citoplazmájából a szinaptikus vezikulumokba.<sup>12</sup> Neuronális felvételt követően a DMT képes intracelluláris jelátviteli rendszerek modulálására (lásd később), vagy hosszabb ideig, akár hetekig tárolódik, és megfelelő stimulus hatására kiürül a vezikulumból.<sup>13</sup>

Tehát a DMT háromféle aktív transzporttal jut át a három említett barrieren. Ezáltal magas intracelluláris és intravezikuláris DMT-koncentrációk alakulhatnak ki az idegsejtekben. A fentebb tárgyalt lépések jelentős élettani ráfordítást jelentenek a DMT felvétele, felhalmozása és tárolása érdekében. Ez a DMT létfontosságú voltára utal, hiszen a szervezet csak olyan anyagokat kezel hasonló prioritással, mint a glükóz vagy az aminosavak.

Aligha fejlődtek volna ki ilyen széles körű, specializált folyamatok egy toxikus vagy pusztán pszichedelikus anyag transzportja és raktározása érdekében.

## A DMT neurofarmakológiája és hivatalos megítélése

Szára István<sup>14</sup> számolt be elsőként a DMT pszichoaktív hatásáról emberben, kutatási helyzetben. Nem sokkal ezután Julius Axelrod<sup>15</sup> kimutatta a DMT-t patkányok és emberek agyszövetében, ami őt és



Illusztráció: PROFIMEDIA-RED DOT

másokat<sup>16</sup> arra a feltételezésre készítetett, hogy a DMT endogén hallucinogén. A kutatások előrehaladtával az is felmerült, hogy a DMT akár neurotranszmitternek vagy neuromodulátornak is tekinthető.<sup>17</sup> Az emberi testben termelődő pszichoaktív alkilaminokkal kapcsolatos kezdeti kutatások túlnyomó többsége azok mentális betegségekben betöltött lehetséges szerepére irányult. Noha a DMT-t ma már nem tekintik kóroki („szkizotoxikus”) tényezőnek a szkizofrénia kialakulásában, továbbra is széles körben vélik úgy, hogy szerepet játszhat különféle pszichotikus tünetek kifejlődésében.<sup>18</sup> Nagyon keveset tudunk a DMT

normális fiziológiai folyamatokban betöltött szabályozó szerepéről; a kutatások súlypontja továbbra is leginkább pszichedelikus tulajdonságainak megértésére helyeződik. Közvetett bizonyítékok alapján a DMT-ről feltételezhető, hogy fontos szerepet játszik olyan, természetesen fellépő tudatállapot-változásokban, mint az álmodás, a képzelet, a kreativitás vagy a spirituális élmények.<sup>19</sup>

A DMT biológiai fontosságával kapcsolatos információk hiánya és hallucinogén tulajdonságának túlhangsúlyozása ahhoz az általános – és hivatalos – véleményhez vezetett, hogy az anyag neurotoxikus, orvosiilag nem hasznosítható. Így az USA-ban a legszigorúbb besorolást kapta az 1970. évi drogszabályozási protokollban, amit azóta is több ország követ. Pszichoaktív analógjai (pl. az 5-metoxi-DMT) szintén a neurotoxin kategóriába kerülnek a legtöbb gyógyszerártó cég katalógusában. Jacob és Presti<sup>20</sup> szembe helyezkednek ezzel a felfogással: „A DMT alapvetően nem toxikus a test szervei, szövetei számára, és nem okoz fiziológiai vagy lélektani függőséget. Emiatt veszélyes drogként való klasszifikációja inkább szocio-politikai okokra vezethető vissza, mint klinikai-tudományos bizonyítékokra.”

Az alapvetően antagonisztikus hivatalos attitűd gátolja ennek az egyre érdekesebbé váló molekulának a tudományos kutatását,<sup>21</sup> pedig a DMT nem pusztán neurokémiailag aktív, hanem valószínűleg a legágabb értelemben véve is bioaktívnek tekinthető. Jelen tanulmány célja, hogy felhívja a figyelmet a DMT más jellegű, nem pszichedelikus tulajdonságaira is – pl. neuroprotektív szerepére, a neurotoxikus hatásból kiinduló, hibásan rögzült állaponttal szemben.

## A DMT receptorhatásai

A DMT és más, természetesen előforduló N-alkiltriptamin pszichoaktív tulajdonságaiért felelős receptorok kutatása a mai napig meglehetősen inkonzulív. Az általános álláspont szerint a DMT hallucinogén hatásaiért szerotoninreceptorok a felelősek, különösen az 5-HT<sub>2A</sub> altípus, melyet annak idején a szintetikus hallucinogén LSD segítségével azonosítottak. A DMT agonistaként viselkedik az 5-HT<sub>2C</sub> receptorokon is, ám ez valószínűleg kevésbé fontos (ha egyáltalán jelentős) a pszichedelikus hatás vonatkozásában, mivel ezen a kötőhelyen rövid időn belül erős tolerancia lép fel.<sup>22</sup> Ugyanakkor a DMT pszichedelikus hatásával szemben eddig nem figyelték meg tolerancia kialakulását.<sup>23</sup> Az 5-HT<sub>1A</sub>-agonista aktivitás valószínűleg kevésbé meghatározó ebből a szempontból, hiszen ez éppen antihallucinogén hatású folyamatokat mediál.<sup>20</sup> David Nichols szerint más receptorrendszerek befolyásolhatják vagy fokozhatják a hallucinogének szerotoinválasztát, mivel az 5-HT<sub>2A</sub> receptor aktivitás önmagában nem lehet felelős a DMT teljes pszichológiai hatásáért.<sup>24</sup>

A DMT hatásmechanizmusában fontos legutóbbi jelölt a szigma-receptor. Ennek a receptornak két altípusa ismeretes (szigma<sub>1</sub> és szigma<sub>2</sub>), melyek az endoplazmatikus retikulum (ER) membránjában találhatók.<sup>25</sup> A szigma kötőhelyet eredetileg az opioid receptor altípusának gondolták, de manapság egyértelműen olyan, nem opioid receptorként tartják számon, amely az ER-mitokondrium átmenetnél helyezkedik el. A szigma<sub>1</sub> receptorok olyan sejten belüli jelátviteli folyamatokat modulálnak, melyeknek fontos

szerepük van az ER-mitokondrium kalciumtranszfer és a sejt-bioenergetika szabályozásában, különösen celluláris stressz esetén.<sup>26</sup> A DMT-t a szigma<sub>1</sub> receptor természetes, endogén ligandjaként tartják számon, és a szigma jelátviteli útvonalnak nagy jelentőséget tulajdonítanak az anyag pszichedelikus hatásával kapcsolatosan.<sup>27</sup> Ez számunkra különösen hangzik, hiszen a legtöbb szer – ideértve a nem hallucinogéneket is – a DMT-nél nagyobb affinitással kötődik a szigma<sub>1</sub> receptorhoz. Másrészt a DMT hallucinogén jellemzői hasonlóak más klasszikus hallucinogénekéhez, amelyek szerotoninerg receptorokon hatnak és nem aktiválják a szigma<sub>1</sub> receptort. Továbbá az antidepresszív fluvoxaminról ismert, hogy szigma<sub>1</sub>-receptor-agonista potenciálja jelentősen meghaladja a DMT-ét, mégis – a várakozással ellentétben – jobban hat pszichotikus depresszió esetén, mint más antidepresszívumok, amelyeknek nincs ilyen szigma<sub>1</sub>-receptor-aktivitásuk.<sup>28</sup>

Bár a szigma<sub>1</sub>-receptor hallucinogén aktivitása jelenleg nem zárható ki teljesen, napjaink kutatásai a szigma-hatások területén olyan horizontokat nyitnak, amelyek a pszichedelikus távlatokkal szemben egyre inkább a DMT szomatikus szerepére mutatnak rá.

## A szigma<sub>1</sub>-receptor-moduláció hatásai

A szigma<sub>1</sub>-receptor – a mitokondriális funkciók és az oxidatív stressz szabályozása révén – kritikus szerepet játszik az idegsejtek morfogenezisében és fejlődésében.<sup>29</sup> *In vivo* és *in vitro* kísérleti eredmények szerint a szigma<sub>1</sub>-receptor-agonisták masszív neuroprotektív hatást gyakorolnak több neuropátiás és neurotoxiciási

modellben. A szigma<sub>1</sub>-receptor-agonisták neuroprotektív hatásukat az intracelluláris kalciumszint szabályozásán keresztül fejtik ki, miáltal több proapoptotikus gén expresszióját befolyásolják.<sup>30</sup> Agyi fokális isémia modellje alapján képesek az apoptózissal szemben védő gének (pl. *Bcl-2*) expresszióját is fenntartani.<sup>31</sup> A szigma-receptorok gátolják továbbá a mikroglia-aktiváció számos aspektusát; ez az inaktíváló képesség hozzájárul a neurotoxikus hatás csökkentéséhez.<sup>32</sup>

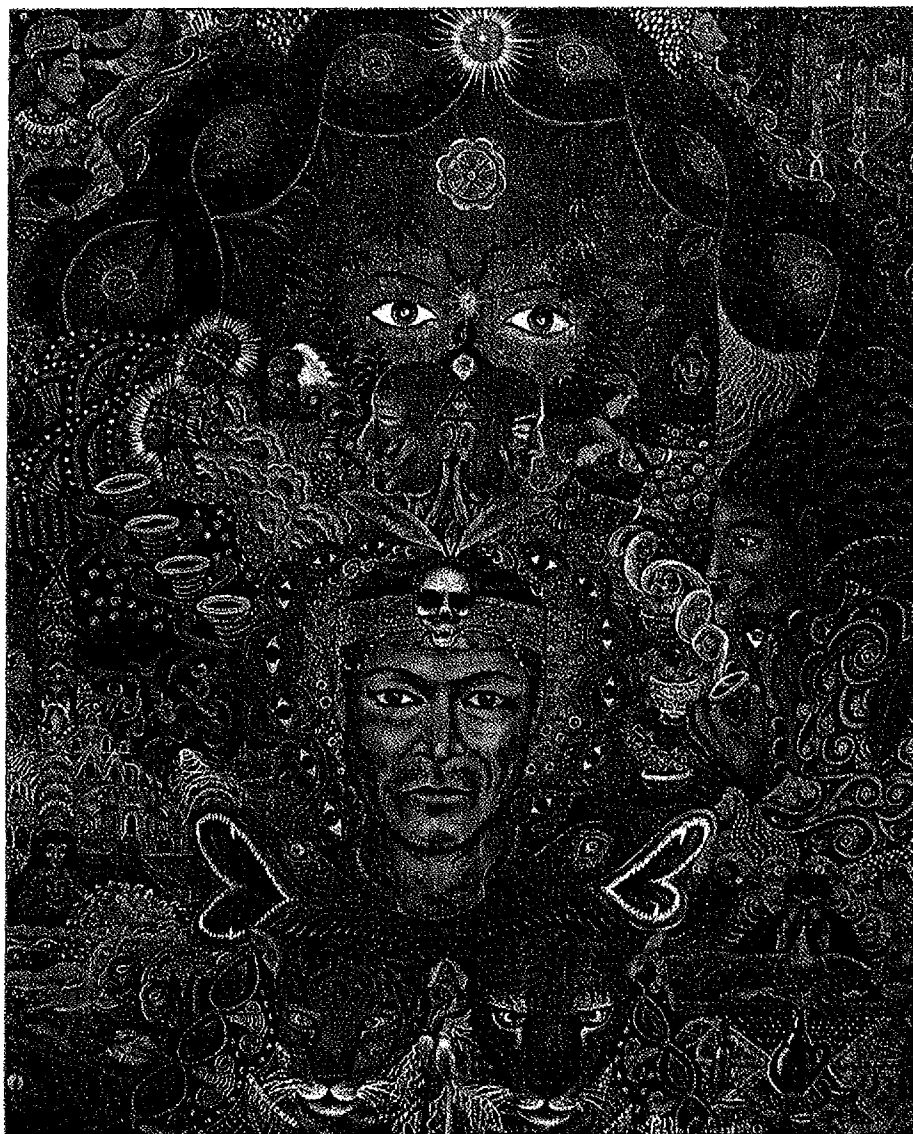
Kezdeti eredmények szerint a szigma<sub>1</sub>-receptorok gátlása kivédi az oxidatív stressz által indukált sejthalált,<sup>33</sup> és későbbi kutatások azt is igazolták, hogy a szigma<sub>1</sub>-receptor-stimuláció az isémiás léziók kialakulása ellen hat.<sup>34</sup> Ezt alátámasztják azok a vizsgálatok, amelyek kimutatták, hogy a szigma<sub>1</sub>-receptor-aktiváció megakadályozza az *in vitro* isémia és acidózis következményeként fellépő túlzott intracelluláris kalciumszint-emelkedést.<sup>35</sup> Bizonyították továbbá, hogy a szigma<sub>1</sub>-receptor stimulációja neuritnövekedést indukál primer idegsejtkultúrákban.<sup>36</sup> Ezek alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a szigma<sub>1</sub>-receptor neuronplasztikus hatású, azaz olyan hosszú távú regenerációs-restaurációs folyamatban vesz részt, amely túlmutat a behatároltabb intervallumú neuroprotektív hatáson.

A DMT szigma<sub>1</sub>-receptoron keresztüli jelátviteli aktivitása fényt vethet élettani jelentőségére. A korábban már említett háromlépéses neuronális akkumuláció folyamán a citoplazmatikus DMT interakcióba léphet az intracelluláris szigma<sub>1</sub>-receptorokkal.<sup>25</sup> Azt követően pedig a vezikuláris raktárakból a szinaptikus részbe ürülhet, ahol a sejtfelszíni szigma<sub>1</sub>-receptorokat is aktiválhatja.

## A DMT feltételezett szerepe hipoxiás állapotokban

Az eddig bemutatott adatok alapján a DMT – a szigma<sub>1</sub>-receptorokon keresztül – fontos szerepet játszhat az intracelluláris kalciumtúlsordulásnál és apoptózissal szembeni védelemben. Ez a mechanizmus fontos lehet az isémia és acidózis alatti, illetve az azt követő neuroprotekciónban. A hipoxiás-anoxiás károsodások patológiás következményeivel szemben számottevő védelmet jelenthetnek a feltételezett DMT-facilitált plaszticitásbeli változások is.<sup>36</sup>

A DMT neuroprotektív funkciója roppant fontos lehet szív megállást követően, amikor a fiziológias adaptáció legfőbb célja az agy túlélésének biztosítása. Spekulatív forgatókönyvünk a következő. Válaszként az életet veszélyeztető szituációra vagy a haldoklás fiziológiai jeleire, a tüdők DMT-t szintetizálnak nagy mennyiségben, azonnal (az endogén INMT-inhibitorok gyors eliminálásával, ami nem teszi szükségessé az időigényes *de novo* enzimszintézist), és azt az artériális vérbe ürítik másodperceken belül. Mivel a szív az utolsókat veri, az agynak nincs sok ideje: használnia kell a háromlépéses felvételi transzportláncot, hogy a vérből az idegsejtekbe és azok vezikuláris rendszerébe juttassa a DMT-t. Gyors akkumulációra és egyenletes eloszlásra van szükség, amely kevésbé lenne kivitelezhető, ha maga az agy lenne a DMT forrása. Egy ilyen jellegű élettani szerep betöltésére a tüdő jobban megfelel. A DMT felvétele megnyújthatja az agy fennmaradását a klinikai halál válságos helyzetében. A sikeres újraélesztések utáni bevizsgálások, a halálközeli élmények pszichedelikus jellege szintén azt sugallják, hogy a DMT-nek nagy való-



Forrás: <http://lauthormgw.blogspot.hu/2012/03/pablo-amaringo.html>

színűséggel szerepe van ebben a folyamatban.<sup>19</sup>

Egy hasonló védelmi mechanizmus kapóra jöhet az élet perinatális szakaszában is, különösen születéskor. A tüdőnek azonban a magzat vérkeringésében nincs igazán központi szerepe; a placentának annál inkább. A placentának vagy a magzati tüdőnek a felnőttéknél nagyobb INMT-aktivitása talán elegendő a különbség kompenzálására. Korábbi felmérések alapján a placenta<sup>6</sup> és a magzati tüdő valóban jelentős INMT-aktivitást mutat, ráadásul az utóbbi aktivitása gyorsan

fokozódik a születés után, kb. 15 napos korban tetőzik. Ezután az aktivitás újra csökken, eléri a felnőtt állatokra jellemző szintet, és ettől fogva konstans marad.<sup>37</sup> Ha ez a folyamat párhuzamos a DMT szintézisének növekedésével, akkor a hipoxiát követő, a szigma<sub>1</sub>-receptorok által mediált neuronális plaszticitásváltozások várhatóan érvényesülnek az újszülöttnél is. Ezt a feltételezést alátámasztja az a megfigyelés, miszerint szisztémásan adagolt, a szigma<sub>1</sub>-receptorra nagymértékben szelektív agonista adása védő hatást fejt ki az excitotoxikus

jellegű perinatális agykárosodással szemben.<sup>38</sup> Mi több, a perinatális élet során az *INMT* egy adott génhálózaton belüli expressziója fontosnak tűnik a terhesség kimenetele szempontjából.<sup>39</sup> Bár közvetlen adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre hipotézisünk támogatásához, a fent említett folyamatok és lépések mindegyike könnyen vizsgálható.

### A DMT-hatás immunregulációs és onkológiai vonatkozásai

A szigma- és a szerotoninreceptorok endogén ligandjaként a DMT az immunfolyamatok szabályozásában is fontos szerepet játszhat. Szigma-receptorok nemcsak a perifériás és a központi idegrendszer sejtjein fordulnak elő, hanem az immunrendszer számos sejttypusán is megtalálhatók,<sup>40</sup> ami az immunfunkciókban betöltött lehetséges szerepükre utal. A szigma-receptor-agonisták képesek csökkenteni a gyulladásos citokinek termelését, és fokozni a gyulladásellenes IL-10 interleukin szekrécióját.<sup>41</sup> Olyan patológiás állapotokban, ahol a citokinegyensúly felborulása krónikus tényező, az ilyen jellegű hatások meg lehetőségesen hasznosak lehetnek.<sup>42</sup>

Az 5HT<sub>2A</sub> receptoron keresztül a DMT jelentős hatást gyakorolhat az immunrendszer effektor funkcióira. A szerotonin immunológiai hatásairól gazdag irodalom áll rendelkezésünkre.<sup>43</sup> Mint jól tudjuk, a szerotonin hatása sokrétű: erősen fokozza az intracelluláris patogének és ráksejtek elleni celluláris immunválaszt, illetve általában kritikus a T-sejtek aktivációjához nélkülözhetetlen antigén-prezentációban és következményes T-sejt-polarizációban is.<sup>44</sup> Dos Santos és mtsai<sup>45</sup> egy humán *in vivo* klinikai vizsgálat során ki-

mutatták, hogy a DMT-t tartalmazó ayahuasca-főzet szignifikánsan növelte az NK sejtek számát a vérben, még alacsony koncentrációkban is. Ezzel egybehangzólag, *in vitro* kísérletben mi is megfigyeltük, hogy a DMT-kezelés szignifikánsan fokozta az emberi NK sejtek és dendritikus sejtek gamma-interferon-, illetve béta-interferon-termelését. Ez a növekedés összhangban volt az I. és II. típusú interferongén expressziójára vonatkozó vizsgálataink eredményeivel is, viszont sajátos módon a kezelés nem befolyásolta a sejtek gyulladásos citokin génjeinek expresszióját, illetve e citokinek szekrécióját (Szabó és mtsai, nem publikált adatok). Mivel az interferonok nem pusztán antivirális hatású citokinek, de potens rákellenes hatású anyagok is,<sup>46,47</sup> feltételezzük, hogy az immunválasz DMT általi modulálása hasznos lehet a fertőzött vagy malignusan transzformált sejtek eliminálásában. A modern farmakológiai stratégiák egy csoportja szintén az interferonválasz modulációját célozza meg a rákterápiák hatékonyságának fokozása érdekében.<sup>46,48</sup>

Az *INMT* gén expressziójának drasztikus csökkenését számos ráktípusban leírták.<sup>49,50</sup> Ezek alapján az *INMT* génjét fontos preventív tényezőként tartják számon a sejtek rákos transzformációjának megelőzésében. Expressziója jelentősen csökkent kiújuló tüdőrákban<sup>49</sup> és rosszindulatú prosztatákarcinómában.<sup>50</sup> Az *INMT*-expresszió egyik feladata lehet a közvetlen tumorszuppresszor hatás. Ez azonban kevésbé valószínű, mivel a génnek önmagában nincs ismert hatása a differenciálódó embrionális vagy proliferálódó testi szövetekre. Másrészt viszont a tumor környezetében *in situ* – *INMT* által – szintetizált DMT fontos stimulust jelenthet a szöveti rezidens immunsejtek számára. A citokinválasz kontrollja révén a DMT

fontos védelmi tényező lehet a magasabb rendű gerincesek lokális immunválaszában szabályozásában. Ahogy fentebb említettük, a DMT képes növelni a vérben keringő, a gamma-interferon természetes forrásai közé tartozó NK sejtek számát emberben *in vivo*, és megindítani a humán dendritikus sejtek I. típusú interferontermelését. Emiatt feltételezzük, hogy az *INMT*-nek (a DMT szintézise révén) fontos szerepe lehet a malignus szöveti környezet helyi immunválaszában támogatásában és/vagy kiegészítésében, a tumorgenezis immunregulációjában. A DMT – nem szelektív szerotoninreceptor-agonistaként – képes befolyásolni az immunsejtek effektor funkcióit és citokinprofilját, ezzel tolerogén, nem gyulladásos állapotot létrehozni. Másrészt a szerotoninreceptor-aktiváció szintén kulcsszerepet játszik a T-sejtek és antigénprezentáló dendritikus sejtek közötti immunológiai kapcsolat kialakulásában.<sup>51</sup> Feltételezésünk szerint ez a hatás állhat az olyan szituációk hátterében, ahol a szövetek érzékenyebbek a tumoros transzformációra,<sup>49,50</sup> minthogy a csökkent *INMT*-aktivitás következményesen gyengült immunválaszhoz vezet.

További kutatásokra van szükség annak érdekében, hogy tisztázzuk az *INMT*/DMT szerepét ebben a folyamatban. Mivel az *INMT* gén expressziójának csillapítása nagyon jelentős túlélési előnyt jelent a ráksejtek számára, szintén fontos lenne részletesen vizsgálni az *INMT*-expressziót minél többféle malignusan transzformált emberi szövetben.

### Következtetések

Az áttekintett irodalom alapján elmondhatjuk, hogy a DMT hagyományos, hallucinogénként/pszichedelikumként való meghatározása túl szűk.

Feltehetően széles körű fiziológiai hatásai vannak emberben és több állatfajban, elsősorban magasabb rendű emlősökben. Legfontosabb konklúzióink az, hogy a DMT nem pusztán neurokémiai aktív ágens, hanem sokkal inkább általános ható bioaktív anyagnak tekinthető. Szigma-receptor-aktivitása szerintünk nem igazán meghatározó a pszichedelikus hatás szempontjából, viszont nagyon fontos, univerzális szabályozó szerepre mutat rá a stressz által indukált, az ER és a mitokondriumok által mediált celluláris válaszreakciókban. Ez a feltételezett fiziológiai szerep adaptációs lehetőséget biztosít olyan szituációkban, mint az általános hipoxia (pl. szívélelérés, posztinatális aszfia) vagy a lokális anoxia (pl. miokardiális infarktus, stroke). Mindezen túl a DMT képes lehet pozitívan befolyásolni az immunválaszt és meggátolni a tumorok megjelenését, illetve késleltetni a kiújulásukat. Összefoglalva, a DMT feltehetően részét képezi a természetes, biológiai védelmi/gyógyulási mechanizmusoknak, így orvosi jelentősége rendkívüli lehet.

Az exogén DMT együttes fogyasztása reverzibilis monoaminoxidáz-inhibitorokkal (pl. a tradicionális ayahuasca-főzet esetében) magas plazmaszintek elérését teszi lehetővé.<sup>45</sup> Az említett transzportmechanizmusok segítségével ez lehetővé teszi terápiásan szignifikáns – szigma<sub>1</sub>- és/vagy szertoninreceptor-aktíváló – koncentrációk elérését. A DMT fentebb tárgyalt, a sejtek védelmében, regenerációjában és az immunválasz modulálásában betöltött általános protektív szerepe segíthet megérteni, miért használják hosszú ideje az Amazonas-medence őslakos törzsei gyógyító ceremóniáikban a DMT-t tartalmazó ayahuascát.<sup>1</sup> A DMT – vagy inkább származékai – hasznos segítségét nyújthatnak a sürgősségi beteg-



Forrás: <http://shamanism.wordpress.com/2012/11/14/the-ayahuasca-visions-of-pablo-amaringo-interview-on-examiner-com/>

ellátásban, intenzív belgyógyászatban, neurológiában, onkológiában, neonatológiában és más területeken. Fontos megjegyeznünk, hogy ezek a javaslatok közvetett (de konvergáló) bizonyítékokon alapulnak, és a továbblépéshez további klinikai-kísérletes megerősítésre van szükség. Ebben a tanulmányban remélhetőleg sikerült meggyőző bizonyítékokat felvonultatnunk arra vonatkozólag, hogy a DMT nem pusztán pszichedelikus szer, illegális drog, hanem az általános orvosi gyakorlat gyarapításának ígéretes eszköze.

Jelen cikk rövidített, magyar verziója az angol nyelven megjelent teljesebb dolgozatnak: Frecska E, Szabo A, Winkelman MJ, Luna LE, McKenna DJ. A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. *J Neural Transm.* 2013 Apr 26. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00702-013-1024-y

Levelezési cím: efrecska@hotmail.com

#### Irodalom:

1. Luna LE. Indigenous and mestizo use of ayahuasca: An overview. In Dos Santos RG, ed. *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*. Transworld Research Network, Kerala, India, 2011, 1–21
2. Wallach JV. Endogenous hallucinogens as ligands of the trace amine receptors: A possible

role in sensory perception. *Medical Hypotheses* 2009;72:91–94

3. Su TP, Hayashi T, Vaupel DB. When the endogenous hallucinogenic trace amine N,N-dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor. *Science Signaling* 2009;2:12

4. Beaton JM, Christian ST. Stress induced changes in whole brain indolealkylamine levels in the rat: Using gas liquid chromatography-mass spectrometry. *Abstracts – Society for Neuroscience* 1977;4:1322

5. Marzullo G, Rosengarten H, Friedhoff AJ. A peptide-like inhibitor of N-methyltransferase in rabbit brain. *Life Sciences* 1977;20:775–783

6. Thompson MA, Moon E, Kim UJ, Xu J, Siciliano MJ, Weinshilboum RM. Human indolethylamine-N-methyltransferase: cDNA cloning and expression, gene cloning, and chromosomal localization. *Genomics* 1999;61:285–297

7. Mavlyutov TA, Epstein ML, Liu P, Verbny YI, Ziskind-Conhaim L, Ruoho AE. Development of the sigma-1 receptor in C-terminals of motoneurons and co-localization with the N,N-dimethyltryptamine forming enzyme, indole-N-methyltransferase. *Neuroscience* 2012;206:60–68

8. Karkkainen J, Forsstrom T, Tornaeus J, Wahala K, Kiuru P, Honkanen A, Stenman UH, Turpeinen U, Hesso A. Potentially hallucinogenic 5-hydroxytryptamine receptor ligands bufotenine and dimethyl-tryptamine in blood and tissues. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:189–199

9. Cozzi NV, Mavlyutov TA, Thompson MA, Ruoho AE. Indolethylamine-N-methyltransferase expression in primate nervous tissue. *Abstracts – Society for Neuroscience* 2011;37:840.19

10. Sangiah S, Gomez MV, Domino EF. Accumulation of N,N-dimethyltryptamine in rat



brain cortical slices. *Biological Psychiatry* 1979;14:925–936

11. Barker SA, Beaton JM, Christian ST, Monti JA, Morris PE. Comparison of the brain levels of N,N-dimethyltryptamine and alpha, alpha, beta, beta-tetradentoro-N,N-dimethyltryptamine following intraperitoneal injection. The in vivo kinetic isotope effect. *Biochem Pharm* 1982;31:2513–2516
12. Cozzi NV, Gopalakrishnan A, Anderson LL, Feih JT, Shulgin AT, Daley PF, Ruoho AE. Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter. *J Neural Transmission* 2009;116:1591–1599
13. Vitale AA, Pomilio AB, Canellas CO, Vitale MG, Putz EM, Ciprian-Ollivier J. In vivo long-term kinetics of radiolabeled N,N-dimethyltryptamine and tryptamine. *J Nucl Med* 2011;52:970–977
14. Szara S. Dimethyltryptamine: Its metabolism in man; the relation to its psychotic effect to the serotonin metabolism. *Experientia* 1956;12:441–442
15. Axelrod J. Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds. *Science* 1961;134:343
16. Christian ST, Harrison R, Quayle E, Pagel J, Monti J. The in vitro identification of dimethyltryptamine (DMT) in mammalian brain and its characterization as a possible endogenous neuroregulatory agent. *Biochem Med* 1977;18:164–183
17. Barker SA, Monti JA, Christian ST. N,N-dimethyltryptamine: An endogenous hallucinogen. *Intern Rev Neurobiol* 1981;22:83–110
18. Daumann J, Wagner D, Heekeren K, Neukirch A, Thiel CM, Gouzoulis-Mayfrank E. Neuronal correlates of visual and auditory alertness in the DMT and ketamine model of psychosis. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2010;24:1515–1524
19. Strassman RJ. DMT: The Spirit Molecule: A Doctor's Revolutionary Research into the Biology of Near-Death and Mystical Experiences. Park Street Press, Rochester, 2001
20. Jacob MS, Presti DE. Endogenous psychoactive tryptamines reconsidered: An anxiolytic role for dimethyltryptamine. *Medical Hypotheses* 2005;64:930–937 (idézet: 931)
21. Strassman RJ. Hallucinogenic drugs in psychiatric research and treatment. Perspectives and prospects. *J Nervous and Mental Dis* 1995;183:127–138
22. Smith RL, Canton H, Barrett RJ, Sanders-Bush E. Agonist properties of N,N-dimethyltryptamine at serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Pharmacol, Biochem, Behav* 1998;61:323–330
23. Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiat* 1996;39:784–795
24. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacology and Therapeutics* 2004;101:131–181
25. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface

regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell* 2007;131:596–610

26. Su TP, Hayashi T, Maurice T, Buch S, Ruoho AE. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:557–566
27. Fontana D, Johannessen M, Hajipour AR, Gozzi NV, Jackson MB, Ruoho AE. The hal-lucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science* 2009;323:934–937
28. Stahl SM. The sigma enigma: Can sigma receptors provide a novel target for disorders of mood and cognition? *J Clin Psychiatry* 2008;69:1673–1674
29. Tsai SY, Rothman RK, Su TP. Insights into the sigma-1 receptor chaperone's cellular functions: A microarray report. *Synapse* 2012;66:42–51
30. Tchédre KT, Yorio T. Sigma-1 receptors protect RGC-5 cells from apoptosis by regulating intracellular calcium, Bax levels, and caspase-3 activation. *Investig Ophthalmol Visual Sci* 2008;49:2577–2588
31. Yang S, Bhardwaj A, Cheng J, Alkayed NJ, Hurn PD, Kirsch JR. Sigma receptor agonists provide neuroprotection in vitro by preserving bcl-2. *Anesthesia and Analgesia* 2007;104:1179–1184
32. Hall AA, Herrera Y, Ajmo CT Jr, Cuevas J, Pennypacker KR. Sigma receptors suppress multiple aspects of microglial activation. *Glia* 2009;57:744–754
33. Schetz JA, Perez E, Liu R, Chen S, Lee I, Simpkins JW. A prototypical sigma-1 receptor antagonist protects against brain ischemia. *Brain Res* 2007;1181:1–9
34. Ruscher K, Inacio AR, Valind K, Rowshan-Ravan A, Kuric E, Wieloch T. Effects of the sigma-1 receptor agonist 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-(3-phenylpropyl)-piperazine dihydro-chloride on inflammation after stroke. *PLoS One* 2012;7:e45118
35. Katnik C, Guerrero WR, Pennypacker KR, Herrera Y, Cuevas J. Sigma-1 receptor activation prevents intracellular calcium dysregulation in cortical neurons during in vitro ischemia. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 2006;319:1355–1365
36. Ruscher K, Shamloo M, Rickhag M, Ladunga I, Soriano L, Gisselsson L, Toresson H, Ruslim-Litrus L, Oksenberg D, Urfer R, Johansson BB, Nikolich K, Wieloch T. The sigma-1 receptor enhances brain plasticity and functional recovery after experimental stroke. *Brain* 2011;134:732–746
37. Lin RL, Sargeant S, Narasimhachari N. Indolethylamine-N-methyltransferase in developing rabbit lung. *Developmental Psychobiol* 1974;7:475–481
38. Griesmaier E, Posod A, Gross M, Neubauer V, Wegleiter K, Hermann M, Urbanek M, Keller M, Kiechl-Kohlendorfer U. Neuroprotective effects of the sigma-1 receptor ligand PRE-084 against excitotoxic perinatal brain injury in newborn mice. *Exper Neurol* 2012;237:388–395
39. Nuno-Ayala M, Guillen N, Arnal C, Lou-Bonafonte JM, de Martino A, Garcia-de-Jalon JA, Gascon S, Osaba L, Osada J, Navarro MA. Cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency causes infertility

by impairing decidualization and gene expression networks in uterus implantation sites. *Physiol Genomics* 2012;44:702–716

40. Gekker G, Hu S, Sheng WS, Rock RB, Lokensgard JR, Peterson PK. Cocaine-induced HIV-1 expression in microglia involves sigma-1 receptors and transforming growth factor-beta1. *Intern Immunopharmacol* 2006;6:1029–1033
41. Derocq JM, Bourrie B, Segui M, Le Fur G, Casellas P. In vivo inhibition of endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines production by the sigma ligand SR-31747. *J Pharmacol Exper Therapeutics* 1995;272:224–230
42. Bourrie B, Bribes E, Derocq JM, Vidal H, Casellas P. Sigma receptor ligands: Applications in inflammation and oncology. *Current Opin Invest Drugs (London)* 2004;5:1158–1163
43. Ahern GP. 5-HT and the immune system. *Current Opin Pharmacol* 2011;11:29–33
44. Leon-Ponte M, Ahern GP, O'Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT<sub>2</sub> receptor. *Blood* 2007;109:3139–3146
45. Dos Santos RG, Valle M, Bousso JC, Nomdedeu JF, Rodriguez-Espinoza J, McIlhenny EH, Barker SA, Barbanjo MJ, Riba J. Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: A comparative study with d-amphetamine. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:717–726
46. Caraglia M, Marra M, Tagliaferri P, Lamberts SW, Zappavigna S, Misso G, Cavagnini F, Facchini G, Abbruzzese A, Hofland L, Vitale G. Emerging strategies to strengthen the antitumor activity of type I interferons: Overcoming survival pathways. *Current Cancer Drug Targets* 2009;9:690–704
47. Szabo A, Osman RM, Bacskaï I, Kumar BV, Agod Z, Lanyi A, Gogolak P, Rajnavolgyi E. Temporally designed treatment of melanoma cells by ATRA and polyI:C results in enhanced chemokine and IFN $\beta$  secretion controlled differently by TLR3 and MDA5. *Melanoma Res* 2012;22:351–361
48. Watcharanurak K, Nishikawa M, Takahashi Y, Takakura Y. Controlling the kinetics of interferon transgene expression for improved gene therapy. *J Drug Targeting* 2012;20:764–769
49. Kopantzev EP, Monastyrskaya GS, Vinogradova TV, Zinov'yeva MV, Kostina MB, Fil'yukova OB, Tonevitsky AG, Sukhikh GT, Sverdl'ov ED. Differences in gene expression levels between early and later stages of human lung development are opposite to those between normal lung tissue and non-small lung cell carcinoma. *Lung Cancer (Amsterdam)* 2008;62:23–34
50. Larkin SE, Holmes S, Cree IA, Walker T, Baskett V, Bickers B, Harris S, Garbis SD, Townsenc PA, Aukim-Hastie C. Identification of markers of prostate cancer progression using candidate gene expression. *Br J Cancer* 2012;106:157–165
51. O'Connell PJ, Wang X, Leon-Ponte M, Griffiths C, Pingle SC, Ahern GP. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood* 2006;107:1010–1017